Lane Medical Library

Ueber Stoffwechselveränderungen unter chronischer Morphinwirkung

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität

zu Gießen

vorgelegt von

Ernst Birk

aus Butzbach

Gießen 1933

Druckerei Wilh. Herr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Gießen

Referent: Privatdozent Dr. Anton

Das letzte Jahrzehnt hat zahlreiche Untersuchungen über die Einwirkung des Morphins auf den Blutzucker gebracht. Alle Autoren fanden, daß beim Tier nach parenteraler Morphindarreichung ein Blutzuckeranstieg erfolgt, der jedoch beim Menschen fehlt. Koopmann [1]) ist als erster den Ursachen der Störungen des Zuckerstoffwechsels bei chronischer Morphinzufuhr nachgegangen. Er fand, daß bei morphingewöhnten Kaninchen eine Hyperglykämie nach peroraler Verabreichung von Dextrose auftritt, die beim Normaltier nicht vorhanden ist. Unabhängig von diesen Versuchen Koopmanns stellte Anton [2]) beim Menschen ebenfalls ein verändertes Verhalten des Blutzuckers nach Dextrose- und Lävulosedarreichung beim Morphinisten fest. Auf perorale Dextrose- und Lävulosegaben reagiert der Morphinist mit einer ausgesprochenen sich über 2—3 Stunden hinziehenden Hyperglykämie. Es kommt zu einem beträchtlichen Anstieg des Blutzuckers und einem verzögertem Abfall zur Norm. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde eine Leberfunktionsstörung des Kohlenhydratstoffwechsels angenommen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu versuchen, weitere Einblicke in das Wesen der Stoffwechselveränderungen beim Morphinisten zu gewinnen.

Da augenblicklich nur selten in der Universitäts-Nervenklinik Gießen Morphiumkranke zur Verfügung stehen, war es notwendig, die Versuche fast ausschließlich an Tieren vorzunehmen. Das Kaninchen schien uns, wenn auch Koopmann bereits dieselben Veränderungen wie Anton am Menschen gefunden hatte, für Blutzuckeruntersuchungen untauglich zu sein, denn gerade die Labilität des Blutzuckers, die beim Kaninchen durch äußere Einwirkungen hervorgerufen wird, ist unter Umständen geeignet, Blutzuckerveränderungen vorzutäuschen.

Im ersten Teil unserer Untersuchungen wurde daher zunächst versucht, festzustellen, ob die alimentäre Dextrose- und Lävulosehyperglykämie auch bei morphingewöhnten Hunden auftritt, und ob der Hund als Versuchsobjekt in Frage kommt.

Der Hund war für derartige Versuche auch insofern eher geeignet als Plant und Pierce [3]) feststellen konnten, daß sich bei manchen Hunden unter verschieden langer und starker Morphinverabreichung Suchterscheinungen einstellen in einer ähnlichen Art, wie sie beim Menschen vorkommen. Wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, ergab sich beim morphingewöhnten Hund nach Dextrosezufuhr dieselbe Störung wie beim Morphinisten.

Bergmann und Eilbott[4]) hatten gefunden, daß bei parenchymatöser Leberschädigung die Bilirubinausscheidung nach intravenöser Bilirubininjektion verzögert ist. Es wurde daher in einer weiteren Versuchsreihe festgestellt, ob es beim morphingewöhntem Hund zu Störungen der Eliminierung des Bilirubins kommt.

Auf die Untersuchungen über Insulinresistenz beim Morphinisten und morphingewöhnten Tier, ferner auf die Gewichtsveränderungen des längere Zeit unter Morphin stehenden Organismus wird weiter unten ausführlich eingegangen werden.

Herr Geh.-Rat Sommer von der Univ.-Nervenklinik stellte freundlicherweise die Morphinisten seiner Klinik zur Verfügung, wofür ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Methodisches.

Die Versuche wurden an Menschen, Hunden und Kaninchen ausgeführt.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach Hagedorn-Jensen vorgenommen.

Zu den Bilirubinbelastungsversuchen wurde das von der Chemisch-pharmazeutischen A. G. Bad-Homburg in den Handel gebrachte kristallisierte Bilirubin verwendet.

Es wurde ausschließlich Morphium hydrochloricum in wässriger Lösung zur Injektion gegeben.

Alle Insulinversuche wurden mit Insulin-Höchst ausgeführt.

Weitere Einzelheiten der Versuchsanordnung sind bei den Versuchen eingehend beschrieben.

Das Verhalten des Blutzuckers bei morphingewöhnten Hunden nach peroraler Belastung mit Dextrose.

Für diese Versuche kamen ausgewachsene Hunde beiderlei Geschlechts zur Verwendung. Zu den Blutzuckerbestimmungen diente Kapillarblut, das aus den Ohren der Tiere entnommen wurde. Bei allen Hunden wurde zunächst der Nüchternblutzucker bestimmt. Danach erhielten die Tiere in 50 ccm Wasser $2\,^1/_2$ g Dextrose pro kg Körpergewicht durch die Schlundsonde verabreicht. Die weiteren Blutzuckerbestimmungen erfolgten immer in bestimmten Zeitabständen.

Bei den auf diese Weise erhaltenen Kurven der Normaltiere liegt das Maximum des Blutzuckeranstiegs gewöhnlich zwischen 30 und 90 Minuten, nach 120—150 Min. ist der Abfall zur Norm wieder erreicht. Wenn nach längerer Zeit dauernder Morphinzufuhr derselbe Versuch wiederholt wird, dann tritt gegenüber dem Normaltier zum Teil eine bedeutende Steigerung des Blutzuckers auf. S. Tabelle 1. Die Länge der Morphindarreichung und die Höhe der verabfolgten Gesamtdosis ist aus der Tabelle zu ersehen.

Es kann auf Grund dieser Versuche geschlossen werden, daß sich ebenso wie bei dem unter chronischer Morphinwirkung stehenden Menschen und Kaninchen auch beim Hund die gleiche Störung des Kohlenhydratstoffwechsels einstellt.

Das Verhalten des Blutzuckers bei morphingewöhnten Hunden nach peroraler Belastung mit Lävulose.

Verabreicht man beim gesunden Menschen peroral 100 g Lävulose, dann beobachtet man gewöhnlich nur einen schwachen Anstieg des Blutzuckers. Unter Umständen fehlt auch diese Erhebung und der Blutzuckerspiegel bleibt vollständig unbeeinflußt. Beim morphiumkranken Menschen tritt im Gegensatz dazu eine gewaltige Zunahme des Blutzuckers auf. Für alle derartigen Blutzuckersteigerungen nach Lävulosedarreichung hat Isaak[5]) Parenchymschädigungen der Leber angenommen.

Bei unseren Untersuchungen versuchten wir unter möglichst gleichen Bedingungen, wie Anton beim Morphinisten, diese Versuche beim Hund nachzuahmen. Zunächst mußte wie beim Menschen die Menge Lävulose bestimmt werden, bei der nach peroraler Verabreichung wesentliche Steigerungen des Blutzuckers ausbleiben. Als geeignet erwies sich die Menge von $1^1/_2$ g Lävulose pro kg Körpergewicht. Aus den Versuchen am Normaltier in Tabelle Nr. 2 ist zu ersehen, daß wesentliche Blutzuckersteigerungen bei Anwendung dieser Dosis nicht auftreten.

Nachdem bei den Versuchstieren in dieser Weise eine Blutzuckerkurve aufgenommen war, erhielten die Hunde längere Zeit Morphin verabreicht. Die Art und die Dauer der Verabreichung ist aus Tabelle Nr. 2 ersichtlich. Es handelt sich dabei um die gleichen Hunde, bei denen eine deutliche alimentäre Dextrosehyperglykämie nachgewiesen werden konnte.

Wie die Versuchsprotokolle zeigen, treten keine wesentliche Steigerungen des Blutzuckers auf. Der außerordentlich starke Anstieg des Blutzuckers mit dem verzögerten Abfall zur Norm, der sich beim Morphinisten vor und während der Entziehung nachweisen läßt, fehlt vollkommen. Bemerkenswert für die Versuche ist, daß bei allen Hunden eine deutliche alimentäre Dextrosehyperglykämie nachweisbar war.

Vielleicht ist beim Hund die Dosis von $1^1/_2$ g Lävulose pro kg Körpergewicht zu niedrig gewählt um etwa doch vorhandene Störungen aufzudecken.

Die Bilirubinbelastungsprobe bei morphingewöhnten Hunden.

Wie bereits erwähnt, wurde zu den Bilirubinbelastungsproben das von Bergmann und Eilbott angegebene kristallisierte Bilirubin verwendet.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie beim Menschen. Den seit 12 Stunden nüchternen Hunden wurde die Vena jugularis freigelegt. Aus ihr wurden die Blutproben entnommen. Bei größeren Hunden diente zur Blutentnahme eine Beinvene.

Nach einer Blutentnahme vor dem eigentlichen Versuch zur Feststellung der Höhe des Bilirubinspiegels, erhielten die Tiere 0,5 g Bilirubin in 10 ccm einer 5 %igen Sodalösung intravenös injiziert. Bei der Herstellung der Injektionsflüssigkeit wurde nach der Vorschrift der Autoren verfahren. Nach der Injektion wurden weiter in bestimmten Zeitabständen Blutproben, wie aus den Tabellen 3 u. 4 ersichtlich ist, entnommen. In diesen Proben wurde die Menge des Serumbilirubins nach der von Herzfeld [6]) angegebenen Methode bestimmt.

Bergmann und Eilbott geben an, daß bei Lebergesunden der ganze durch die Injektion bedingte Bilirubinzuwachs nach 3—4 Stunden aus dem Blut eliminiert ist. Nach spätestens 4 Stunden ist der Bilirubinspiegel derselbe wie vor der Injektion. Bei Leberkranken hingegen ist die Ausscheidung wesentlich verzögert, und es dauert längere Zeit bis die intravenös zugeführten Bilirubinmengen ausgeschieden sind.

Eine verzögerte Eliminierung des Bilirubins wird nach Lepehne [7]) gefunden:

1. besonders ausgeprägt bei atrophischer Leberzirrhose.
2. bei chron. Alkoholismus und alkoholischen Exzessen.
3. in der Mehrzahl der Fälle von chronischer Cholecystopathie mit Leberschwellung.
4. bei schwerer Stauungsleber.

Die Methode gilt bei diesen Krankheitszuständen in ihren Ergebnissen als durchaus zuverlässig. Sie hat beim Menschen den Vorzug vollkommener Ungefährlichkeit und führt auch bei Hunden nicht zu unangenehmen Begleiterscheinungen.

Zur Bilirubinbestimmung im Blut nach Herzfeld wird Hammarsten-Reagens benötigt. Zur Darstellung dieses Reagens mischt man 1 Vol. 25 %iger Salpetersäure mit 19 Vol. 25 %iger Salzsäure Dieses Säuregemisch ist nach 24 Stunden gebrauchsfertig und dann längere Zeit haltbar. Von dem fertigen Reagens nimmt man 1 Vol. auf 4 Vol. Alkohol (absolut), diese Mischung ist jedesmal frisch herzustellen. Unter Benutzung dieser Lösung hat Herzfeld eine empfindliche quantitative Probe angegeben.

Zunächst wird eine Verdünnungsreihe von Serum und Wasser hergestellt. Eine Reihe von Reagensgläsern mit Ausnahme des ersten wird mit 1 ccm Aq. dest. beschickt. In das erste Glas kommen 2 ccm des zu untersuchenden Serums. Von diesem Serum wird 1 ccm in das folgende 1 ccm Wasser enthaltene Röhrchen übertragen. Nach inniger Vermischung des Wassers mit dem Serum wird die Uebertragung von 1 ccm des Gemisches in das nächst folgende

Röhrchen fortgesetzt und solange fortgefahren, bis man eine farblose Flüssigkeit erhält. Darauf werden 3 Tropfen der Hammarstenlösung jedem Reagensröhrchen zugegeben.

Die Berechnung des Bilirubingehaltes gründet sich auf die empirische Feststellung, daß 0,016 mg Bilirubin gerade noch eine leichte Grünfärbung geben. Wenn also Röhrchen 4 die Grenze des Nachweises bildet, dann muß das erste Röhrchen 0,125 mg Bilirubin in 1 ccm Serum enthalten.

In Vorversuchen wurde zunächst bei normalen Hunden der Verlauf der Bilirubinausscheidung geprüft. Wie aus Tabelle Nr. 3 hervorgeht ist nach 4—5 Stunden das intravenös verabreichte Bilirubin nicht mehr im Blutserum nachweisbar. Bei den Tieren, bei denen nach längerer Morphindarreichung eine alimentäre Dextrosehyperglykämie bestand, ist im Gegensatz zu den Versuchen am Normaltier eine verzögerte Bilirubinausscheidung deutlich erkennbar. (Tabelle Nr. 4.) Es kann mithin bei 3 der Tiere nach längerer Morphinzufuhr eine Funktionsstörung der Leberzellen für die Ausscheidung des intravenös dargereichten Bilirubins angenommen werden.

Die Einwirkung des Insulins auf den Blutzucker des Morphinisten und des morphingewöhnten Hundes und Kaninchens.

Aus noch unveröffentlichten Versuchen Anton's geht hervor, daß Morphinisten wärend der Entwöhnung bei geringer Nahrungsaufnahme große Dosen Insulin vertragen können, ohne hypoglykämische Erscheinungen zu zeigen. Ursprünglich hatten Anton und Jacobi[8]) bei ihrer ersten Veröffentlichung über die Insulinbehandlung beim Morphinisten angegeben, daß nach der Insulininjektion Traubenzucker intravenös oder peroral verabfolgt werden müßte. Sie wollten damit einmal dem Zuckerbedürfnis, vieler sich in der Morphiumentziehung befindenden Patienten Rechnung tragen, außerdem aber sollte hypoglykämischen Begleiterscheinungen vorgebeugt werden.

Einige Zeit nach der Veröffentlichung von Anton und Jacobi teilte Sackel[9]) mit, daß er bei Morphinisten Entziehungskuren mit Insulin ohne Traubenzucker durchgeführt habe. Er gab 60—80 Einheiten Insulin täglich ohne ungünstige Nebenwirkungen zu beobachten. Braun[10]) konnte diese Befunde bestätigen. Er gab sogar einem seiner Patienten in den ersten Tagen der Entziehung 100 Einheiten Insulin.

Da es bei vielen Patienten während der Morphiumentziehung zu einer fast vollständigen Verweigerung jeder Nahrung und oft zum Erbrechen der genossenen Speisen kommt, mußte bei vollständigem Fehlen hypoglykämischer Symptome an das Vorhandensein einer Insulinresistenz gedacht werden.

In den folgenden Tabellen sind Versuche wiedergegeben, die am Menschen, Hunden und Kaninchen ausgeführt worden sind, und die sich mit der Frage der Insulinresistenz befassen.

Es standen uns leider nur 3 Morphinisten zur Verfügung, bei denen nach der Insulininjektion zunächst im Gegensatz zu den nach der Entziehung vorgenommenen Versuchen ein paradoxer Anstieg des Blutzuckers beobachtet werden konnte. S. Tabelle Nr. 4.

Es ist unwahrscheinlich, daß die Blutzuckersteigerung kurz nach der Insulingabe auf Verunreinigungen des Insulins zurückzuführen ist. Der Technik ist es in den letzten Jahren immer mehr gelungen alle Begleitstoffe zu entfernen, die geeignet sind, Blutzuckeranstiege hervorzurufen. Der Anstieg des Blutzuckers, der mitunter bei weniger großer Reinheit der Insulinpräparate erfolgt, ist gewöhnlich viel weniger ausgeprägt wie bei den hier beobachteten Fällen. Es ist weiter zu beachten, daß bei 2 der Kranken nach der Entziehung der paradoxe Blutzuckeranstieg ausbleibt. (Bei dem 3. Kranken ist wegen einer Blasentuberkulose keine Entziehungskur vorgenommen worden.) Bei Pat. Nr. 1, bei dem während der Entziehungskur noch eine weitere Insulin-Blutzuckerkurve aufgenommen wurde, fällt auf, daß die Höhe des paradoxen Anstieges bereits wesentlich geringer geworden ist, als vor der Einleitung der Kur. Wie weitere Versuche nach Fertigstellung der Arbeit ergeben haben, scheint der paradoxe Anstieg des Blutzuckers nach der Insulininjektion bei manchen Morphinisten zu fehlen.

Mit Rücksicht auf die geringe Anzahl unserer Beobachtungsergebnisse beim Menschen wurden die Versuche auch auf Hund und Kaninchen ausgedehnt. In einer Reihe von Vorversuchen wurde bei Hunden die Blutzuckerkurve nach subcutaner Einspritzung von 6 Einheiten Insulin bestimmt. Nachdem die Hunde durchschnittlich 4 Wochen lang und zwar die ersten 14 Tage 3 ccm 3 %iges und die letzten 14 Tage 5 ccm 3 %iges Morphium hydrochloricum erhalten hatten, wurde das Verhalten des Blutzuckers unter Insulin erneut untersucht. Die Insulindosis war wieder dieselbe wie im Vorversuch. Das reduzierte Gewicht der Tiere, das infolge der Morphiumverabreichung aufgetreten war, wurde bei der Insulindosierung nicht in Rechnung gesetzt.

Wie aus den Tabellen hervorgeht, ist der Blutzuckerabfall der unter chronischer Morphinzufuhr stehenden Hunde (2 Tiere) weniger steil als in den Vorversuchen derselben Tiere.

Bei den Kaninchenversuchen wurde in gleicher Weise verfahren. Das Verhalten des Blutzuckers wurde nach intravenöser Einspritzung von 4 Einheiten Insulin beobachtet. Nach einer Periode 6—8 wöchiger steigender Morphinzufuhr wurde das Verhalten des Blutzuckers abermals untersucht.

Wie die Blutzuckerwerte der Tabelle Nr. 6 zeigen, ist auch bei den unter chronischer Morphineinwirkung stehenden Kaninchen die Insulinwirkung in allen Fällen bis auf Versuch IV weniger ausgeprägt als bei den Normaltieren.

Die Beeinflussung des Körpergewichts beim Tier bei gleichzeitiger chronischer Morphin- und Insulinverabreichung.

Die beim Morphiummißbrauch mit der Zeit eintretende Gewichtsabnahme ist eines der hervorstechendsten Zeichen des Morphinismus.

Barbour, Flowers und Dunham [11]) haben feststellen können, daß es beim Tier bereits in den ersten Tagen nach Morphiumverabreichung zunächst zu einer Wasseranreicherung im Gehirn, in den Muskeln, in der Leber und in der Haut kommt, die aber bereits nach kurzer Zeit einem Wasserverlust Platz macht. Diese nachweislich beim morphiumgewöhnten Tier festgestellten Störungen der Wasserregulation waren für Adler [12]) die Veranlassung eine den gestörten Verhältnissen des Wasserhaushaltes entsprechende Therapie bei der Morphiumentziehung einzuschlagen.

Verfolgt man bei Hunden und Kaninchen bei chronischer Morphindarreichung größerer Dosen das Gewicht, dann findet man gewöhnlich eine Gewichtsabnahme. S. Tabellen 5 u. 6 und Kurve 1. Eine Ausnahme macht nur Kaninchen Nr. 3 in Tabelle Nr. VII, bei dem es zu einem vorübergehenden Anstieg des Gewichtes gekommen ist.

Im Gegensatz zu dem starken Gewichtsverlust des Morphinisten steht der mitunter rasche und starke Gewichtsanstieg während der Entziehung unter Insulin.

Die bei den verschiedensten Indikationen auf Insulinmedikation erfolgende Gewichtszunahme ist auf eine Reihe ineinandergreifender Faktoren zurückzuführen. Auf Grund unserer heutigen Erkenntnisse ist erwiesen, daß bei der Zunahme des Gewichtes unter Insulin der Wasserrentention ein bedeutender Anteil zukommt. Daß bei der Insulininjektion das Wasser auch wirklich zurückgehalten wird, ergibt sich daraus, daß bei Diabetikern ohne Polyurie die Harnmenge sich verringert. Klein und Staub [13]) fanden ferner, daß das Wasser primär vom Gewebe fixiert wird. Außerdem wird von diesen Autoren für die Wasserretention geltend gemacht, daß der Traubenzucker des Blutes und der Säfte wasserbindend wirkt. Dem eigentlichen Gewebsaufbau geht demnach wie aus diesen Untersuchungen geschlossen werden muß, eine Wasseransammlung unter Insulinbehandlung voraus. Es kommt bei langer fortgesetzter Insulinbehandlung ganz allmählich zu einer Straffheit des Unterhautfettgewebes, sodaß kein Zweifel sein kann, daß das Wasser in den organischen Aufbau neuer Körpersubstanzen miteinbegriffen wird. Dieselben Verhältnisse sind auch bei Katzen und Hunden nach Ohnstedt sowie Drablin, Page und Edwards [14]) festgestellt worden.

Die Beobachtung starker zum Teil erheblicher Gewichtszunahmen beim Morphinisten während der Entziehung mit der Insulin-Traubenzuckermedikation war die Veranlassung zu Versuchen, das Gewicht von Tieren bei gleichzeitiger Verabreichung beider Mittel — des Morphins und Insulins — zu beobachten.

Eine besondere Veranlassung zu diesen Versuchen der gleichzeitigen Verabreichung von Insulin und Morphin, bei schon längere Zeit unter chronischer Morphinwirkung stehenden Tieren, war auch die Mitteilung eines praktischen Arztes über einen Morphinisten, der Insulin neben Morphium spritzte und sich dabei vorübergehend gut erholte.

Bei unseren Versuchen gingen wir in der Weise vor, daß wir eine Reihe von Hunden, die schon längere Zeit unter Morphinwirkung gestanden hatten, täglich außer dem Morphin 6 Einheiten Insulin verabreichten. Unmittelbar mit der Insulingabe erhielten die Tiere in Zuckerwasser aufgeweichte Brötchen zu fressen — pro Hund etwa 20 g Maizena-Traubenzucker.

In der Tat ist es bei mehreren Tieren bei gleichzeitiger fortgesetzter Behandlung mit Morphin und Insulin, von dem Augenblick der Insulinverabreichung an, zum Teil zu deutlichen Gewichtszunahmen gekommen. Bei 2 Tieren hat die Insulinwirkung auf die fallende Tendenz des Gewichtes keinen Einfluß gehabt. Diese 2 Tiere waren jedoch als die Insulinmedikation einsetzte, in ihrem Kräftezustand bereits außerordentlich stark geschwächt. Es zeigt sich also, daß die aufbaufähigen Eigenschaften des Insulins nur bei den Tieren in Erscheinung treten konnten, die sich in körperlicher Hinsicht noch in einem relativ guten Zustand befanden.

Bemerkenswert an diesen Versuchen ist, daß trotz weiterbestehender chronischer Morphinwirkung Insulin in einigen Fällen Gewichtszunahmen herbeizuführen vermag. Auf Grund dieser Versuche und der günstigen Ergebnisse der Insulinbehandlung während der Morphinentziehung bei Menschen muß geschlossen werden, daß Insulin imstande ist, auf Stoffwechselstörungen, wie sie durch Morphiummißbrauch hervorgerufen werden, regulierend einzuwirken.

Ueber morphiumsuchtähnliche Zustände beim Hund.

Von Plant und Pierce ist mehrfach angegeben worden, daß sich bei Hunden die längere Zeit Morphin parenteral erhalten haben, mitunter ein Zustand einstellt, der der Morphiumsucht des Menschen außerordentlich ähnlich ist. Es wurde beobachtet, daß bei einzelnen Hunden einer größeren Versuchsreihe ein Verlangen nach der Morphiumspritze eintritt. Die Tiere „warten" auf die Injektion. Es handelt sich bei dieser „Morphiumsucht" um ein nur bei wenigen Tieren beobachtetes Vorkomnis. Unter unserem Versuchsmaterial und den früheren Versuchen von Anton wurde ein morphiumsuchtähnlicher Zustand nur ein einziges Mal vorübergehend beobachtet. (Versuchsmaterial: 30 Hunde.) Ein 8 kg schwerer männlicher Hund zeigte nach 17 Tagen, in denen er in steigenden Dosen insgesamt 42 ccm 3 %iger Morphinlösung erhalten hatte, ein ausgesprochenes Bedürfnis nach der Morphiumspritze.

Während das Tier in den ersten 17 Tagen bei den Injektionen ebenso wie auch die anderen Versuchshunde festgehalten werden mußte, kam es dann von selbst herbei, oft an dem Wärter und dem Arzt, der die Spritze verabfolgte, emporspringend. Mehrmals kam es vor, daß der Hund sich ohne Geheiß von selbst in die Stellung begab, in der er bis dahin die Spritze erhalten hatte. Er zeigte im übrigen alle anderen Symptome der Morphiumgewöhnung und -Einwirkung wie Salivation etc., wie sie sich bei Hunden nach einer Morphininjektion einstellen. Nach weiteren 14 Tagen veränderte sich ziemlich unvermittelt das Bild, der Hund mußte wieder wie bei den ersten Spritzen zur Injektion geführt und gehalten werden.

Derartige vereinzelt dastehende Beobachtungen bedürfen noch weitgehender Klärung.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der Arbeit sind folgende:

1. Ebenso wie beim Menschen tritt bei Hunden nach längerer Morphindarreichung nach peroraler Dextrosezufuhr gegenüber dem unbehandelten Tier ein pathologischer Blutzuckeranstieg mit verzögertem Abfall auf.

2. Nach peroraler Lävulosebelastung ist das Verhalten des Blutzuckers gegenüber dem Normaltier nicht eindeutig verändert.

3. Die Bilirubinbelastung nach von Bergmann und Eilbott zur Leberfunktionsprüfung zeigt nur bei 3 von 7 längere Zeit unter Morphinwirkung stehenden Hunden eine verzögerte Eliminierung des intravenös eingebrachten Bilirubins. Die übrigen 4 Tiere zeigen normale Ausscheidungsverhältnisse.

4. Beim Morphinisten konnte in 3 Fällen ein paradoxer Anstieg des Blutzuckers nach einer Insulininjektion von 15 Einheiten festgestellt werden. Nach der Entwöhnung wurde diese Blutzuckersteigerung nicht mehr beobachtet.

5. Bei Hunden und Kaninchen, die längere Zeit unter Morphinwirkung stehen, stellt sich ein Zustand von Insulinresistenz ein.

6. Bei längerer Verabreichung von Morphin kommt es bei Hunden und Kaninchen, mit einer Ausnahme bei einem Kaninchen zu einer kontinuierlichen Abnahme des Gewichtes. Bei einer gleichzeitigen Zufuhr von Insulin kann der Gewichtsabfall durch Morphin aufgehalten werden. Ein Teil der Tiere reagierte mit einem Anstieg des Gewichtes. Dieser Gewichtsanstieg ist wahrscheinlich auf eine Wasserrentention zurückzuführen.

7. Von 30 unter chronischer Morphinzufuhr stehenden Hunden konnte bei einem Versuchstier vorübergehend während eines Zeitraums von 14 Tagen ein der Morphiumsucht des Menschen ähnlicher Zustand festgestellt werden, der aber bei weiterer Morphiumdarreichung später nicht mehr nachweisbar war.

Literaturverzeichnis.

[1]) Koopmann, Arch. f. internat. Pharmakodynamie 1924, Bd. 29, Heft 1/2, S. 19—20.

[2]) Anton, Archiv für exper. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 161, S. 646 (1931).

[3]) O. H. Plant und I. H. Pierre, i., of Pharmakol. 33, 329 (1928).

[4]) Bergmann u. Eilbott, Zeitschrift f. Klin. Med., Bd. 106, Heft 5/6.

[5]) Isaac, von Noorden-Isaac, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. J. Springer, Berlin 1927, S. 160.

[6]) Herzfeld, Dtsch. Archiv f. Klin. Medizin 139, 1922. S. 306.

[7]) Lepehne, Leberfunktionsprüfung 2. Auflage, Halle a. S., Machold 1929.

[8]) Anton u. Jakobi, Klin. Wochenschr. 1930, Nr. 33, S. 1547.

[9]) Sackel, Dtsch. Med. Wochenschrift 1930, Nr. 42.

[10]) Braun, Schweizer Archiv f. Neurologie und Psychiatrie 1931, Bd. 27, Heft 2.

[11]) H. G. Barbour, E. S. Dunham und S. H. Flouwers: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 572 (1929).

[12]) A. Adler; Klin. Wochenschrift, Jahrg. 9, Nr. 43, S. 2011—2015 (1930).

[13]) Klein u. Staub; aus Frank u. Wagner, Insulintherapie, Leipzig, Thieme 1931, S. 73.

[14]) Ohnstedt, Drablin, Page u. Edwards, aus Frank u. Wagner, Insulintherapie, Leipzig, Thieme 1931.

Tabelle I.

Verhalten des Blutzuckers beim normalen und morphingewöhnten Hund nach peroraler Verabreichung von Dextrose.

	Zeit in Minuten	Gewicht kg	0'		30'	60'	90'	120'	150'	180'	Verabreichte Gesamtdosis Morphinum hydrochloricum 3% in Tagen
	Blutzucker in mg %										
1. Hund	normal:	14,5	103	2½ g Dextrose pro kg Körpergewicht per oral	148	133	100	139	98	103	i. 60 Tagen
	morphingewöhnt:	11,0	80		160	166	154	94	81	83	171 ccm
2. Hund	normal:	7,4	102	„	118	117	119	109	54	59	i. 22 Tagen
	morphingewöhnt:	6,2	93		191	141	100	94	86	92	57 ccm
3. Hund	normal:	10,5	104	„	124	113	92	100	93	109	i. 21 Tagen
	morphingewöhnt:	8,5	114		170	170	157	134	99	79	54 ccm
4. Hund	normal:	15,0	110	„	140	140	133	110	115	129	i. 16 Tagen
	morphingewöhnt:	11,8	117		178	178	147	156	142	136	39 ccm
5. Hund	normal:	6,0	92	„	124	126	108	113	90	85	i. 13 Tagen
	morphingewöhnt:	5,1	96		158	160	101	90	90	74	30 ccm
6. Hund	normal:	8,0	92	„	129	120	88	63	70	61	i. 58 Tagen
	morphingewöhnt:	5,0	100		206	154	96	92	104	106	165 ccm
7. Hund	normal:	10,3	98	„	113	139	110	117	103	98	i. 44 Tagen
	morphingewöhnt:	7,8	98		173	152	121	116	94	100	123 ccm
8. Hund	normal:	11,7	110	„	129	166	155	119	83	78	i. 36 Tagen
	morphingewöhnt:	9,0	123		256	277	264	228	155	158	142 ccm
9. Hund	normal:	9,5	96	„	122	106	102	84	72	74	i. 36 Tagen
	morphingewöhnt:	8,4	104		161	170	130	122	99	103	142 ccm

Tabelle II.

Verhalten des Blutzuckers beim normalen und morphingewöhnten Hund nach peroraler Verabreichung von Lävulose.

	Zeit in Minuten	Gewicht kg	0'		30'	60'	90'	120'	150'	180'	Verabreichte Gesamtdosis Morphinum hydrochloricum 3% in Tagen
	Blutzucker in mg %										
1. Hund	normal:	14.5	108	1½ g Lävulose pro kg Körpergewicht per oral	119	96	118	84	64	119	i. 50 Tagen
	morphingewöhnt:	11,4	105		105	137	86	77	89	82	141 ccm
6. Hund	normal:	8,0	96	„	117	127	110	90	101	103	i. 52 Tagen
	morphingewöhnt:	6,0	92		92	86	43	53	63	49	147 ccm
7. Hund	normal:	10,3	79	„	93	67	91	90	88	77	i. 38 Tagen
	morphingewöhnt:	8,0	90		91	71	76	84	83	77	105 ccm
8. Hund	normal:	11,7	96	„	113	125	111	108	94	89	i. 27 Tagen
	morphingewöhnt:	9,2	121		157	139	124	109	121	114	72 ccm
9. Hnnd	normal:	9,5	96	„	116	103	96	84	83	78	i. 27 Tagen
	morphingewöhnt:	8,0	114		120	135	124	117	113	100	72 ccm
10. Hund	normal:	9,0	100	„	123	126	106	93	94	100	i. 50 Tagen
	morphingewöhnt:	7,4	97		95	79	72	103	102	93	141 ccm

Tabelle IIIa.

Ausscheidung des intravenös injizierten Bilirubins bei nicht mit Morphin behandelten Hunden (Bilirubingehalt in 1 ccm Serum).

	Gewicht kg	vorher	nach	3′	1 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.
1. Hund	14,5	—	i. v. Injektion von 0,5 g Bitirubin	1,0	0,64	-	—	-
2. Hund	7,4	—		0,5	0,032	—	—	—
3. Hund	10,5	—		1,5	0,125	—	0,032	—
11. Hund	15,0	—		0,5	0,064	0,064	0,032	

Tabelle IIIb.

Ausscheidung des intravenös injizierten Bilirubins bei mit Morphin behandelten Hunden (Bilirubingehalt in 1 ccm Serum).

	Gewicht kg	vorher	nach	3′ mg	1 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	Morphinmenge ccm 3%	in Tagen
1. Hund	11,1	—	i. v. Injektion von 0,5 g Bilirubin	2,0	0,125	—	—	0,064	117	42
2. Hund	5,9	—		2,0	0,125	0,064	—	—	57	22
3. Hund	8,1	—		2,0	0,125	—	0,064		54	21
4. Hund	11,2	—		0,5	0,125	0,064	—	—	39	16
5. Hund	5,0	—		1,0	0,125	—	—	0,032	30	13
8. Hund	8,6	—		1,0	0,125	—	—	0,032	117	39
9. Hund	8,0	—		1,0	0,125	0,064	0,064	0,032	117	39

Tabelle IV.

Verhalten des Blutzuckers nach subcutaner Insulininjektion (Höchst) beim Morphinisten vor und nach der Entziehungskur.

Fall 1. Frl. K.: 53 kg; Pat. injizierte 150 Tage 2—3 ccm 1% Morphium hydrochloricum, sodann nochmals 360 Tage 9—10 ccm 1% Morph. hydr.

a) vor der Entziehungskur		b) während d. Entziehungsk.		c) nach d. Entziehungskur	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	75	0′	91	0′	117
12,7 Einheiten Ins. subc.		15,0 Einh. Ins. subc.		15,0 Einh. Ins. subc.	
20	98	15	98	10	114
Aus äußeren Gründen abgebrochen		25	117	20	97
		45	84	40	93

Fall 2. Fr. B.: 68 kg; Pat. injizierte 30 Tage 2 ccm 2 % Morph. hydr.

a) vor der Entziehungskur		b) nach der Entziehungskur	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	122	0′	104
15,0 Einheiten Insulin subcutan		15,0 Einheiten Insulin subcutan	
10	138	10	108
20	135	20	107
40	122	40	101
		60	98

Fall 3. Herr S.: 57 kg; Pat. injizierte 168 Tage 4 ccm 1 % Morph. hydr.

Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	67
15,0 Einheiten Insulin subcutan	
10	102
20	98
40	67

Tabelle V.

Verhalten des Blutzuckers nach subcutanen Insulingaben (Höchst) beim normalen und morphingewöhnten Hund.

1. Hund VIII., 12 kg, erhielt 30 Tage lang insgesamt 124 ccm 3 % Morph. hydr.

a) normal; vor der Behandlung mit Morphin		b) morphingewöhnt; 9 kg Gewicht	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	88	0′	105
6 Einheiten Insulin subcutan		6 Einheiten Insulin subcutan	
10	86	10	85
20	54	20	69
40	53	40	58
50	50	50	43
70	43	70	45

2. Hund IX., 10 kg, erhielt 30 Tage lang insgesamt 124 ccm 3% Morph. hydr.

a) normal: vor der Behandlung mit Morphin		b) morphingewöhnt: 8,4 kg Gewicht	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	86	0′	96
6 Einheiten Insulin subc.		6 Einheiten Insulin subc.	
10	85	10	91
20	61	20	83
40	58	40	77
50	55	50	70
70	58	70	69

Tabelle VI.

Verhalten des Blutzuckers nach subcutanen Insulingaben (Höchst) beim normalen und morphingewöhnten Kaninchen.

Kaninchen I, 2310 g, erhielt 45 Tage lang insgesamt 48 ccm 2% und 124 ccm 3% Morph. hydr.

a) normal: vor der Behandlung mit Morph. hydr.		b) morphingewöhnt: 1855 g	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	91	9′	122
4 Einheiten Insulin subc.		4 Einheiten Insulin subc.	
10	79	10	122
25	37	25	77
50	25	50	61
70	hypoglykämischer Krampf	70	42

Kaninchen II, 3105 g, erhielt 52 Tage lang insgesamt 48 ccm 2% und 166 ccm 3% Morph. hydr.

a) normal: vor der Behandlung mit Morphin		b) morphingewöhnt: 2260 g	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	93	0′	107
4 Einheiten Insulin subc.		4 Einheiten Insulin subc.	
10	86	10	90
25	34	25	58
50	32	50	40
70	19	70	34

Kaninchen III, 1960 g, erhielt 47 Tage lang insgesamt 48 ccm 2% und 132 ccm 3% Morph. hydr.

a) normal: vor der Behandlung mit Morphin		b) morphingewöhnt: 1825 g	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	150	0′	111
4 Einheiten Insulin subc.		4 Einheiten Insulin subc.	
10	109	10	111
25	61	25	76
50	31	50	65
70	24	70	47

Kaninchen IV, 3795 g, erhielt 39 Tage lang insgesamt 48 ccm 2% und 84 ccm 3% Morph. hydr.

a) normal: vor der Behandlung mit Morphin		b) morphingewöhnt: 3180 g	
Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %	Zeit in Minuten	Blutzucker in mg %
0′	117	0′	104
4 Einheiten Insulin subc.		4 Einheiten Insulin subc.	
10	105	10	102
25	48	25	80
50	47	50	34
70	47	70	28

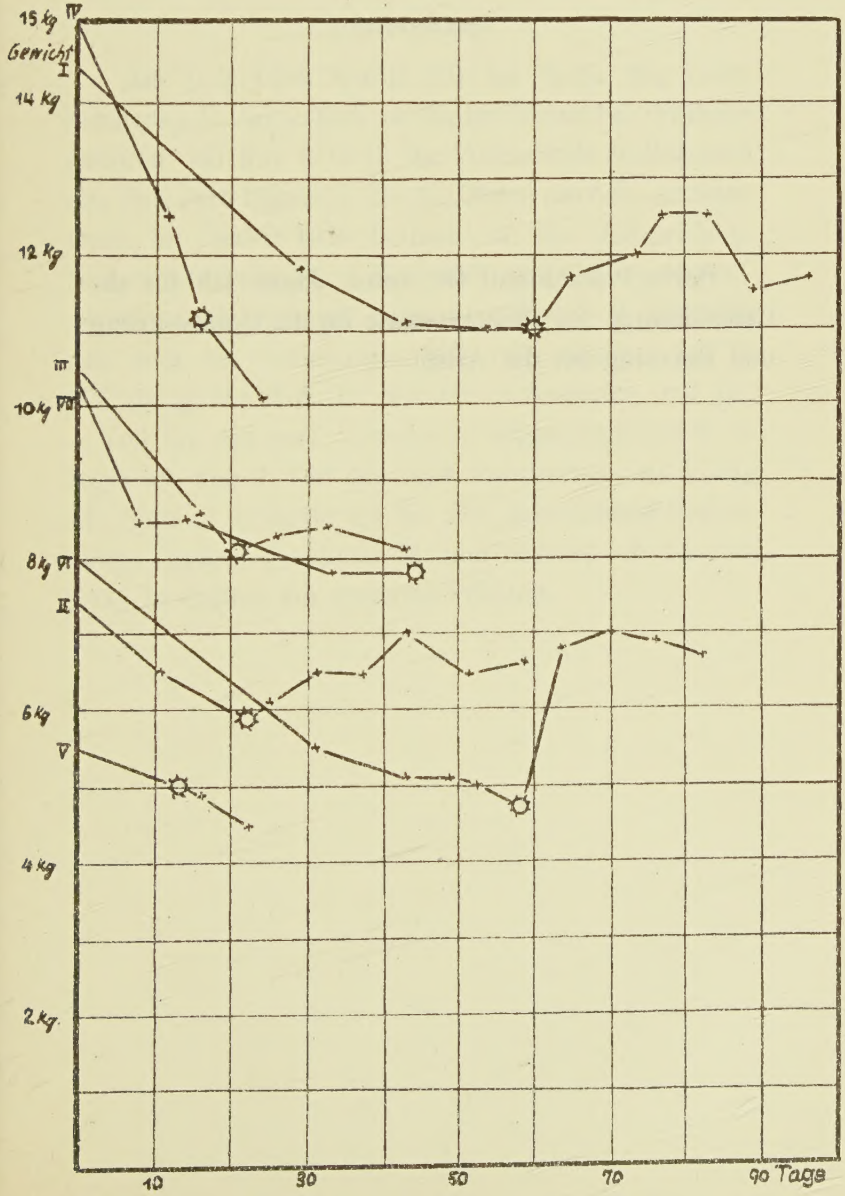
Tabelle VII.

Gewichtstabellen unter chron. Morphiumzufuhr stehender Kaninchen.

	Normalgewicht	Morphingaben: 48 ccm 2% 66 ccm 3% in 18 Tagen	Morphingaben: 48 ccm 2%
1. Kaninchen	2310 g	2280 g	+ 124 ccm 3% i. 29 Tg.: 1855 g
2. Kaninchen	3105 g	2385 g	+ 166 ccm 3% i. 35 Tg.: 2260 g
3. Kaninchen	1960 g	2130 g	+ 132 ccm 3% i. 30 Tg.: 1825 g
4. Kaninchen	3795 g	3550 g	+ 18 ccm 3% i. 22 Tg.: 3180 g

Kurve I.

Gewichtskurven unter chron. Morphinzufuhr stehender Hunde bei gleichzeitiger Insulinverabreichung. Das Einsetzen der Insulindarreichung ist durch 0 markiert. Der Verlauf der Gewichtskurven ist vom Beginn der Morphininjektion an wiedergegeben. Die Tiere haben bis zum Einsetzen der Insulininjektion in den ersten 3 Tagen 1 ccm, in den folgenden 3 Tagen 2 ccm und dann jeden Tag 3 ccm 3% Morphium hydrochloricum erhalten. Sodann erhielten die Tiere täglich 6 Einheiten Insulin Höchst subcutan und 3 ccm 3% Morphium hydrochloricum subcutan.



Herrn Privatdozent Dr. Anton danke ich für die Ueberlassung des Themas, sowie für die Unterstützung und Beratung bei der Arbeit.

Lebenslauf.

Am 9. X. 1906 wurde ich als Sohn des Lademeisters a. D. Jakob Birk zu Nieder-Weisel bei Butzbach geboren. Ich trat 1913 in die Volksschule zu Butzbach ein. Seit 1916 besuchte ich die Oberrealschule zu Butzbach. Im Herbst 1926 bestand ich die Reifeprüfung. Sodann studierte ich 5 Semester med. vet. an der Universität zu Gießen und bestand nach dem 4. Semester das med. vet. Vorexamen. Seit 1929 studiere ich in Würzburg Medizin. Es wurden 3 Semester und der 1. Teil für das med. Vorexamen angerechnet. Im W. S. legte ich den 2. Teil des Med. Vorexamens mit Erfolg ab. Sodann studierte ich an den Universitäten Gießen, Wien, Gießen, Frankfurt/M. und bestand am 23. Juni 1933 in Gießen die ärztliche Prüfung.